



北海道公立大学法人
札幌医科大学
Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	Regional osteoporosis relates bone pain in a tail suspension mouse model: a pathogenic hypothesis and the effects of nociceptor antagonists (尾部懸垂モデルマウスを用いた局所性骨粗鬆化と骨痛発生メカニズムの解析)
Author(s) 著 者	道家, 孝幸
Degree number 学位記番号	甲第 2871 号
Degree name 学位の種別	博士 (医学)
Issue Date 学位取得年月日	2016-03-31
Original Article 原著論文	
Doc URL	
DOI	
Resource Version	

学位論文の内容の要旨

報 告 番 号	甲第 2871 号	氏 名	道家 孝幸
<p>論文題名</p> <p>Regional osteoporosis relates bone pain in a tail suspension mouse model: a pathogenic hypothesis and the effects of nociceptor antagonists</p> <p>研究目的</p> <p>整形外科領域において複合性局所疼痛症候群（CRPS）などといった四肢の骨粗鬆化を伴った難治性疼痛疾患が存在する。現在のところ原因は不明で、治療方法も確立されていないものはない。一方、骨脆弱性骨折の有無に関わらず骨粗鬆症の病態自体が慢性疼痛の原因となる可能性が指摘されており、骨吸収抑制薬であるビスホスホネート製剤（以下 BP）投与後に、骨粗鬆症患者の慢性疼痛が改善したと臨床研究で報告されている。これまで我々は先行研究として閉経後骨粗鬆症モデルマウス（卵巣摘除マウス）を用いて、骨粗鬆症に伴う疼痛の病態について研究を行ってきた。その結果として、活性化した破骨細胞が形成した酸性環境が骨内に分布する侵害受容体神経の酸受容体を刺激することを報告している。我々は四肢の骨粗鬆化を伴う難治性疼痛疾患においても、骨粗鬆化と疼痛には関連があるのではないかと考え、本研究は局所性骨粗鬆化モデルマウスを用いて、局所性骨粗鬆化に伴う疼痛発生メカニズムについて解明することを目的とした。</p> <p>研究方法</p> <p>局所性骨粗鬆化モデルは、8 週齢の C57BL/6J 雄マウスの尾部を 2 週間懸垂して、後肢を非荷重とする尾部懸垂モデルを作製した。2 週間尾部を懸垂し、その後懸垂を解除し後肢の再荷重を行った。対照群は尾部懸垂を行うが後肢は荷重する群と、無処置の群を設定した。懸垂前と、懸垂後の 2 週、再荷重後の 6 週で、前肢と後肢の骨形態計測と、骨代謝マーカー計測や破骨細胞数の評価など骨代謝状態の評価を行った。疼痛は行動学的評価として、von Frey test、Paw-flick test を施行した。また尾部懸垂と同時に骨吸収抑制薬 BP を投与した場合でも同様の評価を行った。さらに尾部懸垂後に酸感受性イオンである Transient receptor potential channel vanilloid subfamily member 1(TRPV1)と、Acid sensing ion channel (ASIC) の拮抗薬を投与した群と、vehicle を用いたコントロール群で疼痛行動を評価した。</p> <p>研究成績及び考察</p> <p>2 週間の尾部懸垂により後肢のみ骨量の低下を認め、再荷重により改善した。骨吸収マ</p>			

一カーや破骨細胞数も尾部懸垂により増加、再荷重で改善し、尾部懸垂により後肢のみの骨吸収亢進状態となっていた。また尾部懸垂により疼痛行動が惹起され、再荷重をすることで正常レベルまで改善した。一方 BP 投与により、骨量低下、骨吸収亢進状態が抑制され、疼痛行動も抑制された。さらに尾部懸垂後に酸感受性イオンの拮抗薬を投与すると、疼痛行動が抑制された。したがって局所性骨粗鬆化モデルにおいても、先行研究の卵巣摘除モデルと同様に、活性化した破骨細胞が形成した酸性環境が骨内に分布する侵害受容体神経の酸受容体を刺激することで疼痛が生じている可能性が考えられた。

結論

破骨細胞活性化を伴う局所性骨粗鬆化が尾部懸垂モデルの骨痛の原因の一つとして考えられた。

論文審査の要旨及び担当者

(平成 28 年 3 月 31 日授与)

報告番号	甲第 2871 号	氏 名	道家 孝幸
論文審査 担 当 者	主査 教授 山下 敏彦	副査 教授 藤宮 峯子	
	委員 教授 石合 純夫	委員 教授 齋藤 豪	

論文題名	Regional osteoporosis relates bone pain in a tail suspension mouse model: a pathogenic hypothesis and the effects of nociceptor antagonists (尾部懸垂モデルマウスを用いた局所性骨粗鬆化と骨痛発生メカニズムの解析)
結果の要旨	
<p>本研究では、尾部懸垂モデルマウスを用い、局所性骨粗鬆化と疼痛の評価を行った。尾部を懸垂することで、後肢局所の骨粗鬆化、骨吸収亢進状態がおこり、疼痛行動が惹起された。再荷重や骨吸収抑制薬により骨粗鬆化と疼痛行動が改善し、酸受容体拮抗薬により疼痛行動が改善した。破骨細胞の活性化により生じる骨内酸性環境形成が、局所の骨粗鬆化を伴う疼痛の一因として考えられた。臨床における四肢の持続性疼痛の原因の一つとして、破骨細胞活性による局所の骨粗鬆化が関与していることが示唆された。本研究により、骨粗鬆化と疼痛の関連性に関する新知見が示された。以上の研究、質疑応答の結果を踏まえ、審査委員全員から本論文は医学博士の論文に値すると評価された。</p>	